

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年10月11日 (11.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/74774 A1

(51) 国際特許分類: C07D 209/12, 209/42, 401/12, 401/14, 409/12, 417/12, 417/14, 471/04, 487/04, 495/04, 498/04, 513/04, 513/14, 519/00, A61K 31/404, 31/428, 31/429, 31/4365, 31/437, 31/4439, 31/454, 31/4545, 31/4725, 31/5025, 31/5377, A61P 7/02, 9/10

LTD.) [JP/JP]; 〒103-8234 東京都中央区日本橋3丁目14番10号 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02945

(22) 国際出願日: 2001年4月5日 (05.04.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-108047 2000年4月5日 (05.04.2000) JP

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉野利治 (YOSHINO, Toshiharu) [JP/JP]. 永田 勉 (NAGATA, Tsutomu) [JP/JP]. 萩野谷憲康 (HAGINOYA, Noriyasu) [JP/JP]. 吉川謙次 (YOSHIKAWA, Kenji) [JP/JP]. 菅野英幸 (KANNO, Hideyuki) [JP/JP]. 永持雅敏 (NAGAMUCHI, Masatoshi) [JP/JP]; 〒134-8630 東京都江戸川区北葛西1丁目16-13 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo (JP).

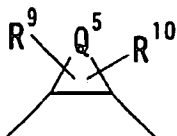
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO.,

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,

[続表有]

(54) Title: ETHYLENEDIAMINE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: エチレンジアミン誘導体

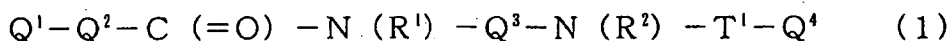
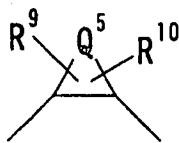


(2)

(57) Abstract: Compounds of the general formula (1): Q¹-Q²-C(=O)-N(R¹)-Q³-N(R²)-T¹-Q⁴; and drugs which contain the compounds and are efficacious for thrombosis and embolism. In said formula, wherein R¹ and R² are each H or the like; Q¹ is an aromatic ring, a heterocycle, or the like; Q² is a single bond, an aromatic ring, a heterocycle, or the like; Q³ is a group of the general formula (2), or the like; Q⁴ is an aromatic ring, a heterocycle, or the like; and T¹ is -CO- or -SO₂.

(57) 要約:

本発明は式 (1)

(式中、R¹およびR²はHなど; Q¹は芳香環、複素環など; Q²は単結合、芳香環、複素環など; Q³はなど; Q⁴は芳香環、複素環など; T¹は-CO-または-SO₂を示す)

で表される化合物およびこれを含有する血栓症、塞栓症に有効な医薬に関する。



WO 01/74774 A1



DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

エチレンジアミン誘導体

技術分野

本発明は、活性化血液凝固第X因子（以下、F X aと略す）を阻害して強力な抗血液凝固作用を示す経口投与も可能な新規な化合物またはそれを有効成分として含有する血液凝固抑制剤または血栓もしくは塞栓の予防および／または治療剤に関する。

背景技術

不安定狭心症、脑梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、肺梗塞、肺塞栓、バージャー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁置換後の血栓形成、血行再建後の再開塞および体外循環時の血栓形成は血液凝固能の亢進が重要な要因の一つであることから、用量反応性に優れ、持続性があり、出血の危険が低く、副作用の少ない、経口投与でも直ちに十分な効果が得られる優れた抗凝固薬が求められている（Thrombosis Research、68巻、507-512頁、1992年）。

様々な作用機作に基づく抗凝固薬の研究の中から、F X a阻害薬は優れた抗凝固薬となる可能性が示唆されている。血液凝固系は多段階の酵素反応による増幅過程を経て大量のトロンビンが産生され、不溶性のフィブリンを生成する一連の反応である。内因系においては接触因子の活性化に引き続き多段階の反応の後、活性化第V I I I因子、カルシウムイオンの存在下にリン脂質膜上で活性化第I X因子が第X因子を活性化する。また、外因系においては組織因子の存在下に活性化第V I I因子が第X因子を活性化する。即ち、凝固系の中での第X因子のF X aへの活性化がトロンビン生成において必須の反応である。両系において

活性化された第X因子 (F X a) はプロトロンビンを限定分解しトロンビンを生成する。生成したトロンビンは上流の凝固因子を活性化するため、トロンビンの生成はさらに増幅される。上記のようにF X aよりも上位の凝固系は内因系、外因系に分かれるため、F X aよりも上位の凝固系酵素を阻害したのではF X aの産生を十分に抑制し得ず、結果としてトロンビンを産生してしまうことになる。また、凝固系は自己増幅反応であることから、生成したトロンビンを阻害するよりも上位に位置するF X aの阻害により効率良く凝固系の抑制が達成され得る (Thrombosis Research, 15巻、617-629頁、1979年)。

F X a阻害薬の優れるもう一つの点は、血栓モデルで有効な用量と実験的出血モデルでの出血時間を延長させる用量との乖離の大きいことことであり、この実験結果よりF X a阻害薬は出血の危険の少ない抗凝固薬であると考えられる。

F X a阻害薬として様々な化合物が報告されているが、一般にアンチトロンビンIIIやアンチトロンビンIII依存性のペントサッカライドなどは、生体内で血栓形成に实际的役割を果たしているプロトロンビナーゼ複合体を阻害出来ないことが知られ (Thrombosis Research, 68巻、507-512頁、1992年; Journal of Clinical Investigation, 71巻、1383-1389頁、1983年; Mebio, 14巻、8月号、92-97頁)、さらに経口投与では有効性を示さない。吸血動物であるダニやヒルより単離されたチックアンチコアギュラントペプチド (TAP) (Science, 248巻、593-596頁、1990年) およびアンチスタシン (AST) (Journal of Biological Chemistry, 263巻、10162-10167頁、1988年) もF X aを阻害し静脈血栓モデルから動脈血栓モデルまで抗血栓効果を示すが、これらは高分子のペプチドであり経口投与では無効である。この様にアンチトロンビンIII非依存性に凝固因子を直接阻害する低

分子のFXa阻害薬の開発が行われてきた。

従って、本発明の目的は、強力なFXa阻害作用を有し、経口投与で速やかに十分かつ持続的な抗血栓効果を示す新規な化合物を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは、新規な抗FXa阻害薬の合成ならびに薬理作用の検討をした結果、強いFXa阻害作用ならびに強い抗凝固作用を示すエチレンジアミン誘導体、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを見出した。さらに、これらの化合物は、経口投与においても即効的かつ持続的に強くFXaを阻害し、強力な抗凝固作用および抗血栓作用を示すことから、血栓・塞栓に基づく種々の疾病の予防薬並びに治療薬として有用であることを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)



[式中、 R^1 および R^2 は各々独立して、水素原子、水酸基、アルキル基またはアルコキシ基を示し；

Q^1 は、

置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の環状炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の5～6員の複素環式基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、または置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し；

Q^2 は、

単結合、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数1～6のアルキレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数2～6のアルケニレン基、

直鎖状もしくは分枝状の炭素数 2～6 のアルキニレン基、

基-N (R³) -

(基中、R³は水素原子またはアルキル基を意味する。)、

基-N (R⁴) - (CH₂)_m-

(基中、R⁴ は水素原子またはアルキル基を意味し、mは 1～6 の整数を意味する。)、

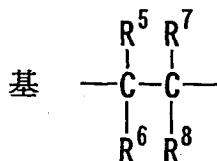
置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の環状炭化水素基、

置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 5～6 員の複素環式基、

置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基、または

置換基を有することもある 2 価の飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基を示し；

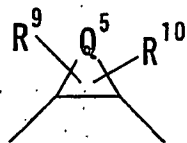
Q³は、



(基中、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸は、各々独立に水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ハロゲノアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルバモイル基、N-アルキルカルバモイル基、N, N-ジアルキルカルバモイル基、カルバモイルアルキル基、N-アルキルカルバモイルアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、アリール基、アラールキル基、ヘテロアリール基またはヘテロアリールアルキル基を示す。)

または

下記の基



(基中、 Q^5 は、炭素数1～8のアルキレン基または炭素数2～8のアルケニレン基を示し；

R^9 および R^{10} は、 Q^5 を含む環上の炭素原子上に置換し、各々独立して水素原子、水酸基、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、ハロゲン原子、ハロゲンアルキル基、シアノ基、シアノアルキル基、アミノ基、アミノアルキル基、N-アルキルアミノアルキル基、N, N-ジアルキルアミノアルキル基、アシル基、アシルアルキル基、置換基を有してもよいアシルアミノ基、アルコキシイミノ基、ヒドロキシイミノ基、アシルアミノアルキル基、アルコキシ基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキルアミノ基、カルボキシアルキルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノアルキル基、カルバモイル基、アルキル基上に置換基を有していてもよいN-アルキルカルバモイル基、アルキル基上に置換基を有していてもよいN, N-ジアルキルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイル基、N-アルケニルカルバモイルアルキル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイル基、N-アルケニル-N-アルキルカルバモイルアルキル基、N-アルコキシカルバモイル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイル基、N-アルコキシカルバモイルアルキル基、N-アルキル-N-アルコキシカルバモイルアルキル基、1～3個のアルキル基で置換されていてもよいカルバゾイル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルホニルアルキル基、置換基を有していてもよい3～6員の含窒素複素環カルボニル基、置換基を有していて

もよい3～6員の含窒素複素環カルボニルアルキル基、カルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN-アルキルカルバモイルアルキル基、アルキル基上に置換基を有してもよいN, N-ジアルキルカルバモイルアルキル基、カルバモイルオキシアルキル基、N-アルキルカルバモイルオキシアルキル基、N, N-ジアルキルカルバモイルオキシアルキル基、置換基を有してもよい3～6員の含窒素複素環カルボニルオキシアルキル基、アリール基、アラルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノアルキル基、アリールスルホニルアミノアルキル基、アルキルスルホニルアミノカルボニル基、アリールスルホニルアミノカルボニル基、アルキルスルホニルアミノカルボニルアルキル基、アリールスルホニルアミノカルボニルアルキル基、オキソ基、カルバモイルオキシ基、アラルキルオキシ基、カルボキシアルキルオキシ基、アシルオキシ基またはアシルオキシアルキル基を示すか、あるいは、R⁹およびR¹⁰は一緒になって炭素数1～5のアルキレン基、炭素数2～5のアルケニレン基、炭素数1～5のアルキレンジオキシ基またはカルボニルジオキシ基を示す。)を示し;

Q⁴は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を示し;

T¹は、カルボニル基またはスルホニル基を示す。]で表される化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを提供するものである。

また、本発明は上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オ

キシドおよび薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

さらに本発明は上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドの医薬製造のための使用を提供するものである。

さらに本発明は、上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを投与することを特徴とする血栓または塞栓の処置方法を提供するものである。

さらにまた、本発明は、上記化合物、その塩、それらの溶媒和物またはそれらのN-オキシドを投与することを特徴とする脳梗塞、脳塞栓、心筋梗塞、狭心症、肺梗塞、肺塞栓、バジュー病、深部静脈血栓症、汎発性血管内凝固症候群、人工弁／関節置換後の血栓形成、血行再建後の血栓形成および再閉塞、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、多臓器不全（MODS）、体外循環時の血栓形成または採血時の血液凝固の処置方法を提供するものである。さらに、本発明中の化合物（1）を製造する中間体を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

以下に、一般式（1）で表される本発明のエチレンジアミン誘導体における置換基について説明する。

<基Q⁴について>

基Q⁴は、置換基を有することもあるアリール基、置換基を有することもあるアリールアルケニル基、置換基を有することもあるヘテロアリール基、置換基を有することもあるヘテロアリールアルケニル基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合炭化水素基、置換基を有することもある飽和もしくは不飽和の2環性または3環性の縮合複素環式基を意味する。

基Q⁴において、アリール基としては、炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基等を挙げることがで

きる。

アリールアルケニル基とは、炭素数 6 ～ 14 のアリール基と炭素数 2 ～ 6 のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばスチリル基等を挙げることができる。

ヘテロアリール基は、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれる少なくとも 1 個のヘテロ原子を有する芳香族性の 1 価の基を意味し、総員数 5 または 6 のヘテロアリール基、例えばピリジル基、フリル基、チエニル基、ピリミジニル基、テトラゾリル基等を挙げることができる。

ヘテロアリールアルケニル基は、上記のヘテロアリール基と炭素数 2 ～ 6 のアルケニレン基とで構成する基を意味し、例えばチエニルエテニル基、ピリジリエテニル基等を挙げることができる。

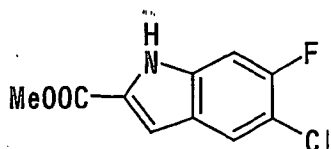
飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基は、飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素が 1 価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素とは、同種もしくは異種の飽和または不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素が 2 ～ 3 個縮合して形成された 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素を示す。その場合の飽和もしくは不飽和の 5 ～ 6 員の環状炭化水素とは、例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン等を挙げることができる。飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基の具体的な例としては、インデニル基、インダニル基、テトラヒドロナフチル基等を挙げることができる。なお、飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合炭化水素基が一般式 (1) 中の T' と結合する位置は特に限定されない。

飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環式基とは、飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環が 1 価の基となったものを示し、その飽和もしくは不飽和の 2 環性または 3 環性の縮合複素環は以下の①～③を示す。

2 Hz), 8.07–8.11 (3H, m), 13.65 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 213 ($M+H$)⁺.

[参考例26] 5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸 メチルエステル

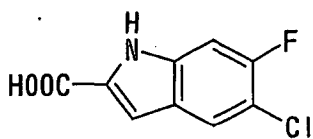


3-クロロ-4-フルオロ- α -アジドケイ皮酸 メチル (特開平7-149723) (1.85 g) とキシレン (140 ml) の混合物を還流下で1時間加熱後、溶媒を留去した。残さシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (491 mg) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.95 (3H, s), 7.13–7.15 (1H, m), 7.20 (1H, dd, $J=9.3, 0.49$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.93 (1H, br. s).

MS (FAB) m/z : 227 (M^+).

[参考例27] 5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸



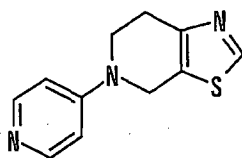
5-クロロ-6-フルオロインドール-2-カルボン酸 メチルエステル (461 mg) をテトラヒドロフラン (15 ml)、メタノール (10 ml) および水 (10 ml) の混合溶媒に溶解させ、室温で水酸化リチウム (283 mg) を加えて4時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に1規定塩酸を加えて弱酸性にして得られた粉末を濾取、乾燥して、標題化合物 (422 mg) を無色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 7.08–7.10 (1H, m), 7.34

(1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 12.04 (1H, s), 13.16 (1H, s).

MS (FAB) m/z : 213 (M^+).

[参考例28] 5-(4-ピリジル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ
[5,4-c]ピリジン



5-(tert-ブトキシカルボニル)-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン (5.00 g) のジクロロメタン (25 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (25 ml) を室温にて加えた。10分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残さに4-ブロモピリジン (5.20 g)、N,N-ジメチルホルムアミド (30 ml)、およびトリエチルアミン (15.5 ml) 溶液を室温にて加え、150℃で2日間攪拌した後、室温まで放冷した。生じた無色沈殿を濾別し、濾液を減圧下濃縮後、ジクロロメタン (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加え、水層を食塩で飽和させた。分液後、水層をジクロロメタン (5 x 30 ml) で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=20:1→8:1) を用いて精製し、標題化合物 (2.97 g) を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.07 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 3.81 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.74 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 8.30 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 8.70 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 218 ($M+H$) $^+$.

[参考例29] 5-(4-ピリジル)チアゾール-2-カルボン酸 メチルエス